

01.4.2004

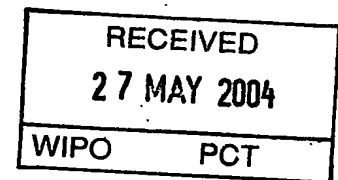
日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 4 月 3 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 0 9 9 7 8 5
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 0 9 9 7 8 5]



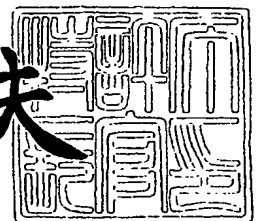
出 願 人 協和醗酵工業株式会社
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 5 月 1 3 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 H15-0164Y1

【提出日】 平成15年 4月 3日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 31/13 AAH
A61P 43/113
C07C211/00

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式
会社 医薬総合研究所内

【氏名】 白倉 史郎

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式
会社 医薬総合研究所内

【氏名】 九里 俊二

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式
会社 医薬総合研究所内

【氏名】 月井 勝義

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式
会社 医薬総合研究所内

【氏名】 片山 圭士

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式
会社 医薬総合研究所内

【氏名】 土岐 眞一郎

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内

【氏名】 廣瀬 了

【特許出願人】

【識別番号】 000001029

【氏名又は名称】 協和醗酵工業株式会社

【代表者】 平田 正

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 008187

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

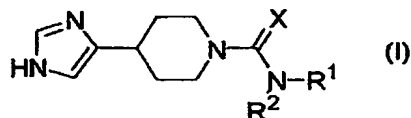
【発明の名称】 神経因性疼痛の予防及び／または治療剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 ヒスタミンH3受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する神経因性疼痛の予防及び／または治療剤。

【請求項 2】 ヒスタミンH3受容体拮抗作用を有する化合物が式 (I)

【化 1】



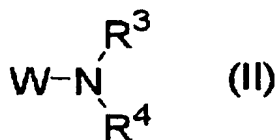
(式中、R¹及びR²は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の環状アルキルを表すか、R¹及びR²が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の含窒素複素環基を形成し、Xは酸素原子または硫黄原子を表す) で表される化合物である請求項 1 に記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤。

【請求項 3】 R¹及びR²の一方が水素原子であり、もう一方が置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の環状アルキルであり、Xが硫黄原子である請求項 2 に記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤。

【請求項 4】 ヒスタミンH3受容体拮抗作用を有する化合物がチオペラミドである請求項 1 に記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤。

【請求項 5】 ヒスタミンH3受容体拮抗作用を有する化合物が式 (II)

【化 2】



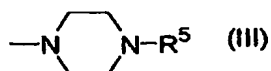
(式中、Wはイミダゾール環の4位または5位に結合したときにヒスタミンH3受容体拮抗活性及び／または作用活性を与える基であり、 R^3 及び R^4 は同一または異なって、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の環状アルキルを表すか、 R^3 および R^4 が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の含窒素複素環基を形成する)で表される化合物またはその薬理的に許容される塩である請求項1に記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤。

【請求項6】 R^3 及び R^4 が同一または異なって、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の環状アルキルである請求項5に記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤。

【請求項7】 R^3 及び R^4 が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の含窒素複素環基を形成する請求項5に記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤。

【請求項8】 $-NR^3R^4$ が式 (III)

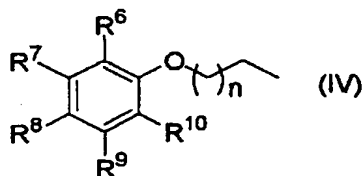
【化3】



(式中、 R^5 は低級アルキル、環状アルキル、アリール、アラルキル、低級アルカノイル、環状アルカノイル、アロイル、低級アルコキシカルボニルまたはアミノアルキルカルボニルを表す)で表される基である請求項5に記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤。

【請求項9】 Wが式 (IV)

【化4】

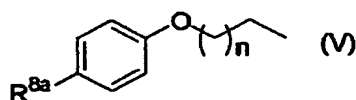


(式中、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 及び R^{10} は同一または異なって、水素原子、ハロゲン、アミノ、ニトロ、シアノ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非

置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の環状アルカノイル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の低級アルカノイルアミノを表し、 n は1～7の整数を表す) で表される基である請求項5～8のいずれかに記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤。

【請求項10】 W が式(V)

【化5】



(式中、 R^{8a} は前記 R^8 と同義であり、 n は前記と同義である) で表される基である請求項5～8のいずれかに記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤。

【請求項11】 n が1または2である請求項10に記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、ヒスタミンH3受容体拮抗作用を有する化合物を有効成分として含有する神経因性疼痛の予防及び／または治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

神経因性疼痛は、末梢または中枢神経系の機能異常による病的な難治性の疼痛であり、傷害や危害から体を守る生体警告信号としての感覚や急性痛と対比される痛みである。神経因性疼痛は、外傷、手術、ヘルペスウイルスやエイズウイルス等の感染、癌、糖尿病等の代謝異常等によって引き起こされる神経障害により発症することが知られており、その発症メカニズムについては不明な点が多いが、末梢または中枢神経系の機能的・可塑的变化によって引き起こされると考えられている。神経因性疼痛の治療には、神経ブロック療法、電気刺激療法、抗てん

かん薬、抗けいれん薬、非ステロイド性消炎鎮痛薬等による薬物療法等が使用されているが、三叉神経痛に対するカルバマゼピンの効果等を除き著効を示す例は殆ど無く、有効な神経因性疼痛治療剤の開発が望まれている。

【0003】

一方、ヒスタミン受容体には、H1、H2、H3、H4受容体の4種類のサブタイプが存在することが知られている。ヒスタミンH3受容体は、1983年にArrangらによって発見され [ネイチャー (Nature)、1983年、302巻、832-837頁]、1999年にクローニングがなされた [モレキュラー・ファーマコロジー (Molecular Pharmacology)、1999年、55巻、1101-1107頁]。ヒスタミンH3受容体は、知覚神経、脊髄および中枢神経系にその発現が認められ、オートレセプターまたはヘテロレセプターとして神経伝達物質の遊離を調節している。ヒスタミンH3受容体拮抗剤の適応対象疾患としてはアルツハイマー病、摂食障害、睡眠障害、注意欠陥過活動性障害等が想定されている (欧州特許出願公開第0982300号明細書)。またヒスタミンH3受容体拮抗薬と痛みとの関連が報告されているが (例えば非特許文献1、2参照)、ヒスタミンH3受容体拮抗薬と神経因性疼痛との関連についてはこれまで報告がない。

【0004】

【非特許文献1】

P. Malmberg-Aiello、C. Lamberti、C. Ghelardini、A. Bartolini著、「ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (British Journal of Pharmacology)」、英国、ネイチャー・パブリッシング・グループ (nature publishing group)、1994年、第111巻、p. 1269-1279

【0005】

【非特許文献2】

D. Farzin、L. Asghari、M. Nowrouzi著、「ファーマコロジー・バイオケミストリー・アンド・ビヘイビア (Pharmacology, Biochemistry and Behavior)」、オランダ、エルゼビア (Elsevier)、2002年、第72巻、p. 751-760

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、ヒスタミンH3拮抗作用を有する化合物を有効成分として含有する神経因性疼痛の予防及び／または治療剤を提供することにある。

【0007】

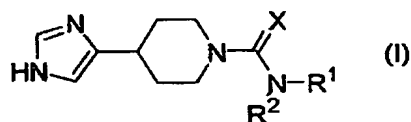
【課題を解決するための手段】

本発明は

- (1) ヒスタミンH3受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する神経因性疼痛の予防及び／または治療剤、
- (2) ヒスタミンH3受容体拮抗作用を有する化合物が式 (I)

【0008】

【化6】



【0009】

(式中、 R^1 及び R^2 は同一または異なって、水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の環状アルキルを表すか、 R^1 及び R^2 が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の含窒素複素環基を形成し、Xは酸素原子または硫黄原子を表す) で表される化合物である前記 (1) に記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤、

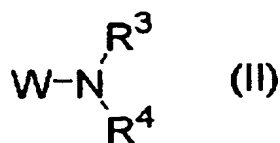
(3) R^1 及び R^2 の一方が水素原子であり、もう一方が置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の環状アルキルであり、Xが硫黄原子である前記 (2) に記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤、

(4) ヒスタミンH3受容体拮抗作用を有する化合物がチオペラミドである前記 (1) に記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤、

(5) ヒスタミンH3受容体拮抗作用を有する化合物が式 (II)

【0010】

【化7】



【0011】

(式中、Wはイミダゾール環の4位または5位に結合したときにヒスタミンH3受容体拮抗活性及び／または作用活性を与える基であり、R³及びR⁴は同一または異なって、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の環状アルキルを表すか、R³およびR⁴が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の含窒素複素環基を形成する)で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩である前記(1)に記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤、

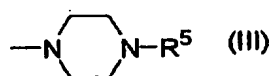
(6) R³及びR⁴が同一または異なって、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の環状アルキルである前記(5)に記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤、

(7) R³及びR⁴が隣接する窒素原子と一緒に置換もしくは非置換の含窒素複素環基を形成する前記(5)に記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤、

(8) -NR³R⁴が式(III)

【0012】

【化8】



【0013】

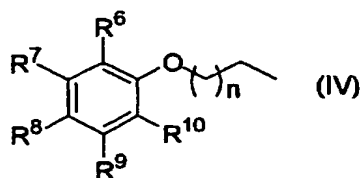
(式中、R⁵は低級アルキル、環状アルキル、アリール、アラルキル、低級アルカノイル、環状アルカノイル、アロイル、低級アルコキシカルボニルまたはアミノアルキルカルボニルを表す)で表される基である前記(5)に記載の神経因性疼

痛の予防及び／または治療剤、

(9) Wが式 (IV)

【0014】

【化9】



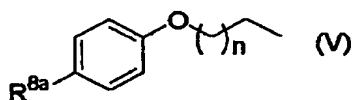
【0015】

(式中、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹及びR¹⁰は同一または異なって、水素原子、ハロゲン、アミノ、ニトロ、シアノ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の環状アルカノイル、置換もしくは非置換のアロイルまたは置換もしくは非置換の低級アルカノイルアミノを表し、nは1～7の整数を表す) で表される基である前記(5)－(8)のいずれかに記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤、

(10) Wが式 (V)

【0016】

【化10】



【0017】

(式中、R^{8a}は前記R⁸と同義であり、nは前記と同義である) で表される基である前記(5)－(8)のいずれかに記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤、

(11) nが1または2である前記(10)に記載の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤、

に関する。

【0018】

【発明の実施の形態】

以下、式 (I) 及び式 (II) で表される化合物を、それぞれ化合物 (I) 及び化合物 (II) という。

式 (I)、(II)、(III)、(IV) 及び (V) の各基の定義において、以下の例示が挙げられる。

【0019】

ハロゲンハフッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を表す。

低級アルキルとしては、例えば直鎖または分岐状の炭素数 1～10 のアルキルが挙げられ、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、イソオクチル、ノニル、デシル等が挙げられる。

【0020】

低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル及び低級アルカノイルアミノにおける低級アルキル部分は、前記低級アルキルと同義である。

アラキル及びアミノアルキルカルボニルにおけるアルキレン部分は、前記低級アルキルから水素原子を一つ除いたものと同義である。

環状アルキルとしては、例えば炭素数 3～8 の環状アルキルが挙げられ、具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。

【0021】

環状アルカノイルにおける環状アルキル部分は、前記環状アルキルと同義である。

アリールとしては、例えば炭素数 6～14 のアリールが挙げられ、具体的にはフェニル、ナフチル、アントリル等が挙げられる。

アラキル及びアロイルにおけるアリール部分は、前記アリールと同義である。

【0022】

隣接する窒素原子と一緒に形成される含窒素複素環基としては、例えば少なくとも1個の窒素原子を含む3～9員の単環式複素環基（該単環式複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい）、3～8員の環が縮合した二環または三環式で少なくとも1個の窒素原子を含む縮環式複素環基（該縮環式複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい）等が挙げられ、具体的にはアジリジニル、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ホモピペリジノ、ホモピペラジニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、パーヒドロアゾシニル等が挙げられる。

【0023】

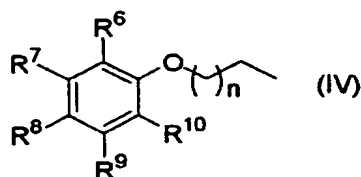
置換低級アルキル、置換環状アルキル、置換低級アルコキシ、置換低級アルカノイル、置換環状アルカノイル、置換アロイル、置換低級アルカノイルアミノ及び隣接する窒素原子と一緒に形成される置換含窒素複素環基における置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1～8の、低級アルキル、環状アルキル、アリール、アラルキル、低級アルカノイル、環状アルカノイル、アロイル、低級アルコキシカルボニル、アミノアルキルカルボニル等が挙げられる。ここで低級アルキル、環状アルキル、アリール、低級アルカノイル及び低級アルコキシカルボニルはそれぞれ前記と同義である。環状アルカノイルにおける環状アルキル部分は、前記と同義である。アラルキル及びアミノアルキルカルボニルにおけるアルキレン部分は、それぞれ前記と同義である。アラルキル及びアロイルにおけるアリール部分は、それぞれ前記と同義である。

【0024】

Wはイミダゾール環の4位または5位に結合したときにヒスタミンH3受容体拮抗活性及び／または作用活性を与える基であればいずれでもよいが、例えば式（IV）

【0025】

【化 11】



【0026】

(式中、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰及びnはそれぞれ前記と同義である) で表される基が挙げられる。

化合物 (I) または (II) の薬理学的に許容される塩は、薬理学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等を包含する。

【0027】

化合物 (I) または (II) の薬理学的に許容される酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸等の有機酸塩等が挙げられ、薬理学的に許容される金属塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等が挙げられ、薬理学的に許容されるアンモニウム塩としては、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩が挙げられ、薬理学的に許容される有機アミン付加塩としては、モルホリン、ピペリジン等の付加塩が挙げられ、薬理学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、グリシン、フェニルアラニン、リジン、アスパラギン酸、グルタミン酸等の付加塩が挙げられる。

【0028】

本発明の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤の有効成分であるヒスタミン H₃拮抗作用を有する化合物は、ヒスタミン H₃受容体拮抗作用を有する化合物であればその構造は問わず、例えばペプチド化合物であっても、非ペプチド化合物であってもよい。

神経因性疼痛は、外傷、圧迫、手術、ヘルペスウイルス、エイズウイルス等の感染、癌、糖尿病等の代謝異常等の疾病が原因となって、末梢または中枢神経系

に障害が生じた結果、何らかの機能異常により生じる慢性で難治性の疼痛である。具体的には、例えば絞扼性神経障害、幻肢痛、術後神経痛、帯状疱疹後痛、脳卒中後の視床痛、神経性腰痛、脊髄損傷、三叉神経痛、舌咽神経痛、モルヒネ等の麻薬性鎮痛薬による鎮痛効果が不十分な癌性疼痛等がある。症状としては、例えば灼熱痛、アロデニア（非侵害性の刺激に対して激痛を感じる）、痛覚過敏等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0029】

ヒスタミンH3受容体拮抗作用を有する化合物の例として、下記の化合物を挙げることができる。

チオペラミド (Thioperamide)、シプラリスト (Cipralist)、GT-2227、GT-2394、A-331440、A-317920、A-304121、UCL-1972、UCL-1409、FUB-181、FUB-470、Sch-50971、インペンタミン (Impentamine)、シプロキシファン (Ciproxifan)、クロベンプロピット (Clobenpropit)、VUF-5228

【0030】

以下の文献または特許に記載の化合物

日本薬理学雑誌、1999年、第114巻、第2号、p. 89-106

バイオオーガニック・アンド・メディシナルケミストリー・レターズ (Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters)、2000年、第10巻、p. 2379-2382

バイオオーガニック・アンド・メディシナルケミストリー・レターズ (Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters)、2002年、第12巻、p. 3309-3312

ドラッグス・オブ・ザ・フューチャー (Drugs of the Future)、1996年、第21巻、p. 507-520

EP0982300、WO0206223、WO0224695、WO00168652、WO0064884、WO0063208、WO0042023、WO0274758、WO0166534、WO0240461、WO0006552、EP978512、WO9931089、WO9638142、WO9638141、WO9729092、WO9629315、WO9314070、

US6008240、WO0232893、WO0174773、WO9514007、WO9924405

これらの化合物は、上記の文献または特許に記載の方法によって合成することができる。

【0031】

次に、代表的な化合物の薬理作用について試験例により具体的に説明する。

神経因性疼痛モデルには、神経損傷によってもたらされるラット神経因性疼痛モデルである絞扼性神経損傷ラット、糖尿病による神経障害によってもたらされる神経因性疼痛モデルであるストレプトゾトシン誘発糖尿病性疼痛ラット [ペイン (Pain)、1996年、第68巻、p. 293-299] を用いた。なお欧州において、神経因性疼痛（ヘルペス後神経痛、神経性腰痛、糖尿病性神経痛）への適応を取得している抗けいれん薬のガバペンチンは絞扼性神経損傷ラット及びストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットにおいて、疼痛反応改善作用を示すことが報告されている [ペイン (Pain)、1999年、第80巻、p. 391-398、ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (British Journal of Pharmacology)、2000年、131巻、282-286頁]。

【0032】

ヒスタミンH3受容体拮抗剤の神経因性疼痛抑制作用の評価における被験化合物には、チオペラミド、化合物A及びA-304121を用いた。化合物Aは欧州特許出願公開第0982300号に記載の化合物43 [N-[3-(4-cyanophenoxy)propyl]diethylamine hydrogen oxalate] である。

試験例1 絞扼性神経損傷ラットにおける薬物の神経因性疼痛抑制作用 (1)

実験は、T. Mosconi、L. Krugerらの方法 [ペイン (Pain)、1996年、第64巻、p. 37-57] を改良したG. M. Pitcherらの方法 [ペイン (Pain)、1999年、第83巻、p. 37-46] に準じて行った。

【0033】

雄性SD系ラット (Sprague-Dawley rat) を用い、ペントバルビタール麻酔下で、坐骨神経をできる限り中枢側で剥離し、剥離部分に長さ2mmのPE-60ポリエチレンチューブカフ (商品名: Intramedic、サイズ: PE-60、Becton Dickinson

n社製)を覆い被せ、絞扼性神経損傷ラットを作製した。作製後14~21日目に以下の試験を実施した。なお薬物評価には、von Frey filament (商品名: touch test sensory evaluator、型番: model 58011、室町機械(株)製)にて測定した50%閾値が4g未満を示す動物を用いた。

【0034】

神経因性疼痛で特徴的に認められるアロデニアまたは痛覚過敏の測定には前記のvon Frey filamentを用いた。痛覚閾値はW. J. Dixonのup down法 [アニユアル・レビュー・オブ・ファーマコロジー・アンド・トキシコロジー (Annual Review of Pharmacology and Toxicology)、1980年、第20巻、p. 441-462] にて算出した。ラットをステンレス製のケージ (幅750×奥行き210×高さ170mm) に入れ、少なくとも20分間環境に慣らした後に痛覚閾値を測定した。正常ラットの痛覚閾値は10g前後であり、絞扼性神経損傷ラットの手術側の足では痛覚閾値の低下が認められた。薬物投与前、投与30分後、1時間後、1.5時間後、2時間後に痛覚閾値を測定した。被験化合物は蒸留水に懸濁させて、2mL/kgの容量で腹腔内投与した。

【0035】

図1、図2および図3に、絞扼性神経損傷ラットの痛覚閾値の低下 (アロデニア) に対するチオペラミド、化合物AおよびA-304121の結果を示す。チオペラミド (30、100 mg/kg、i.p.)、化合物A (10、30 mg/kg、i.p.) 及びA-304121 (10、30、100 mg/kg、i.p.) は、絞扼性神経損傷ラットで認められる手術足の痛覚閾値の低下を改善した。

【0036】

試験例2 絞扼性神経損傷ラットにおける薬物の神経因性疼痛抑制作用 (2)

試験例1と同様の方法にて絞扼性神経損傷ラットを作製し、作製後14~21日目に以下の試験を実施した。

【0037】

冷刺激性アロデニアの測定は、Choiらの方法 [ペイン(Pain)、1994年、第59巻、p. 369-376] に従って行った。絞扼性神経損傷ラットを、下部に

金属メッシュをセットしたアクリル製ケージ（幅900×奥行き210×高さ140mm）に入れ、少なくとも20分間環境に慣らした後に、アセトン約30μLを左足後肢裏（かかとに近い所）に適用し、逃避反応（足を舐める、噛む、振る）を測定した。5分間隔で5回アセトンを適用し、4回以上逃避反応を示した個体を病態と見なし、薬物を投与した。なお投与条件は試験例1と同様に、被験化合物を蒸留水に懸濁させて、2mL/kgの容量で腹腔内投与した。

【0038】

図4に絞扼性神経損傷ラットの冷刺激性アロデニアに対する化合物Aを投与した結果を示す。化合物A（10、30 mg/kg、i.p.）は、逃避反応回数を低下させ、絞扼性神経損傷ラットで認められる冷刺激性アロデニアを改善した。

【0039】

試験例3 ストレプトゾトシン誘発糖尿病性疼痛ラットにおける薬物の神経因性疼痛抑制作用

実験はN. A. Calcuttらの方法 [ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (British Journal of Pharmacology)、1997年、第122巻、p.1478-1482] に準じて行った。雄性SDラットに対してストレプトゾトシンを60 mg腹腔内投与し、ストレプトゾトシン誘発糖尿病性疼痛ラットを作製した。投与6週間後の血糖値が250 mg/dl以上で、前記のvon Frey filamentにて測定した50%反応閾値が4 g以下の動物についてのみ実験に供した。痛覚閾値はラットをステンレス製のケージ（幅750×奥行き210×高さ170mm）に入れ、少なくとも20分間環境に慣らした後に測定した。なお、ストレプトゾトシンを投与していないラットの痛覚閾値は10 g前後であり、ストレプトゾトシンを投与した糖尿病ラットにおいて明らかな痛覚閾値の低下が認められた。なお投与条件は試験例1と同様に、被験化合物を蒸留水に懸濁させて、2mL/kgの容量で腹腔内投与した。

【0040】

図5及び図6にストレプトゾトシン誘発糖尿病性疼痛ラットの痛覚閾値の低下に対するチオペラミド及び化合物Aの結果を示す。チオペラミド（30、100

mg/kg、i.p.) 及び化合物A (10、30 mg/kg、i.p.) は、ストレプトゾトシン誘発糖尿病性疼痛ラットで認められる痛覚閾値の低下を改善した。

【0041】

上記の結果から、ヒスタミンH3受容体拮抗作用を有する化合物が、種々の神経因性疼痛モデルで有効であることが示された。

本発明の医薬の投与経路は特に限定されず、経口投与または静脈内投与等の非経口投与のいずれかから予防及び／または治療のために最も効果的な投与経路を適宜選択することができる。経口投与に適する製剤の例としては、例えば、錠剤等を挙げることができる、非経口投与に適する製剤の例としては、例えば、注射剤等を挙げることができる。

【0042】

錠剤等の固形製剤の製造には、例えば、乳糖、マンニット等の賦形剤、デンプン等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤、脂肪酸エステル等の界面活性剤、グリセリン等の可塑剤を用いることができる。

非経口投与に適当な製剤は、好ましくは受容者の血液と等張である活性化合物を含む滅菌水性剤からなる。例えば、注射剤の場合は、塩溶液、ブドウ糖溶液または塩水とブドウ糖溶液の混合物からなる担体等を用いて注射用の溶液を調製する。

【0043】

また、これら非経口剤においても、希釈剤、防腐剤、フレーバー類、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤等から選択される1種またはそれ以上の補助成分を添加することもできる。

本発明の医薬の投与量及び投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質または重篤度により異なるが、通常経口の場合、成人一人当たり0.01mg～1g、好ましくは0.05mg～50mgを一日一回ないし数回投与する。しかし、これら投与量及び投与回数は、前記の種々の条件により変動する。

【0044】

以下に、本発明の態様を実施例により説明するが、本発明はこの実施例に限定されることはない。

【0045】

【実施例】

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。チオペラミド 40 g、乳糖 86.8 g 及び馬鈴薯澱粉 60 g を混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの 10% 水溶液 120 g を加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム 1.2 g を加えて混合し、径 8 mm の杵を持った打錠機（菊水社製 RT-15 型）で打錠を行って、錠剤（1 錠あたり活性成分 20 mg を含有する）を得る。

処方	チオペラミド	20	mg
	乳糖	143.4	mg
	馬鈴薯澱粉	30	mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	6	mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.6	mg
		200	mg

【0046】

【発明の効果】

本発明により、ヒスタミン H3 受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する神経因性疼痛の予防及び／または治療剤が提供される。

【図面の簡単な説明】

【図 1】 絞扼性神経損傷ラットの痛覚閾値の低下（アロデニア）に対するチオペラミドの効果を示す。縦軸は痛覚閾値（g）、横軸は投与後の時間（単位：分）を表す。

【符号の説明】

- ◆—：チオペラミド 100 mg / kg 投与群
- ▲—：チオペラミド 30 mg / kg 投与群

—●—: チオペラミド 10 mg/kg 投与群

—△—: チオペラミド 3 mg/kg 投与群

—○—: コントロール

—□—: 正常動物

*: $P < 0.05$ [コントロール群対比のダネット・テスト (Dunnett-test)]

** : $P < 0.01$ [コントロール群対比のダネット・テスト (Dunnett-test)]

【図2】 絞扼性神経損傷ラットの痛覚閾値の低下 (アロデニア) に対する化合物Aの効果を示す。縦軸は痛覚閾値 (g)、横軸は投与後の時間 (単位: 分) を表す。

【符号の説明】

—◆—: 化合物A 30 mg/kg 投与群

—▲—: 化合物A 10 mg/kg 投与群

—●—: 化合物A 3 mg/kg 投与群

—○—: コントロール

—□—: 正常動物

*: $P < 0.05$ [コントロール群対比のスチール・テスト (Steel-test)]

** : $P < 0.01$ [コントロール群対比のスチール・テスト (Steel-test)]

【図3】 絞扼性神経損傷ラットの痛覚閾値の低下 (アロデニア) に対するA-304121の効果を示す。縦軸は痛覚閾値 (g)、横軸は投与後の時間 (単位: 分) を表す。

【符号の説明】

—◆—: A-304121 100 mg/kg 投与群

—▲—: A-304121 30 mg/kg 投与群

—●—: A-304121 10 mg/kg 投与群

—○—: コントロール

—□—: 正常動物

*: $P < 0.05$ [コントロール群対比のスチール・テスト (Steel-test)]

** : $P < 0.01$ [コントロール群対比のスチール・テスト (Steel-test)]

【図4】絞扼性神経損傷ラットの冷刺激性アロデニアに対する化合物Aの効果を示す。縦軸は逃避反応回数、横軸は投与後の時間（単位：分）を表す。

【符号の説明】

—◆—：化合物A 30mg/kg投与群

—▲—：化合物A 10mg/kg投与群

—●—：化合物A 3mg/kg投与群

—○—：コントロール

*：P<0.05 [コントロール群対比のスチール・テスト (Steel-test)]

**：P<0.01 [コントロール群対比のスチール・テスト (Steel-test)]

【図5】ストレプトゾトシン誘発糖尿病性疼痛ラットの痛覚閾値の低下に対するチオペラミドの効果を示す。縦軸は痛覚閾値（g）、横軸は投与後の時間（単位：分）を表す。

【符号の説明】

—◆—：チオペラミド 100mg/kg投与群

—▲—：チオペラミド 30mg/kg投与群

—○—：コントロール

—□—：正常動物

*：P<0.05 [コントロール群対比のダネット・テスト (Dunnett-test)]

**：P<0.01 [コントロール群対比のダネット・テスト (Dunnett-test)]

【図6】ストレプトゾトシン誘発糖尿病性疼痛ラットの痛覚閾値の低下に対する化合物Aの効果を示す。縦軸は痛覚閾値（g）、横軸は投与後の時間（単位：分）を表す。

【符号の説明】

—◆—：化合物A 30mg/kg投与群

—▲—：化合物A 10mg/kg投与群

—●—：化合物A 3mg/kg投与群

—○—：コントロール

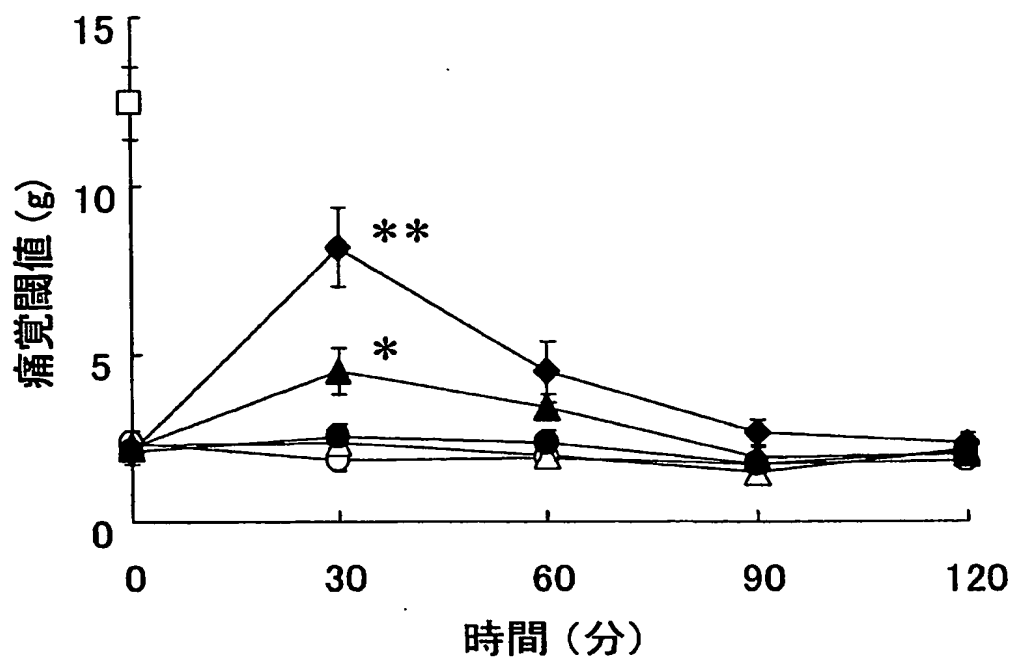
—□—：正常動物

* : $P < 0.05$ [コントロール群対比のスチール・テスト (Steel-test)]

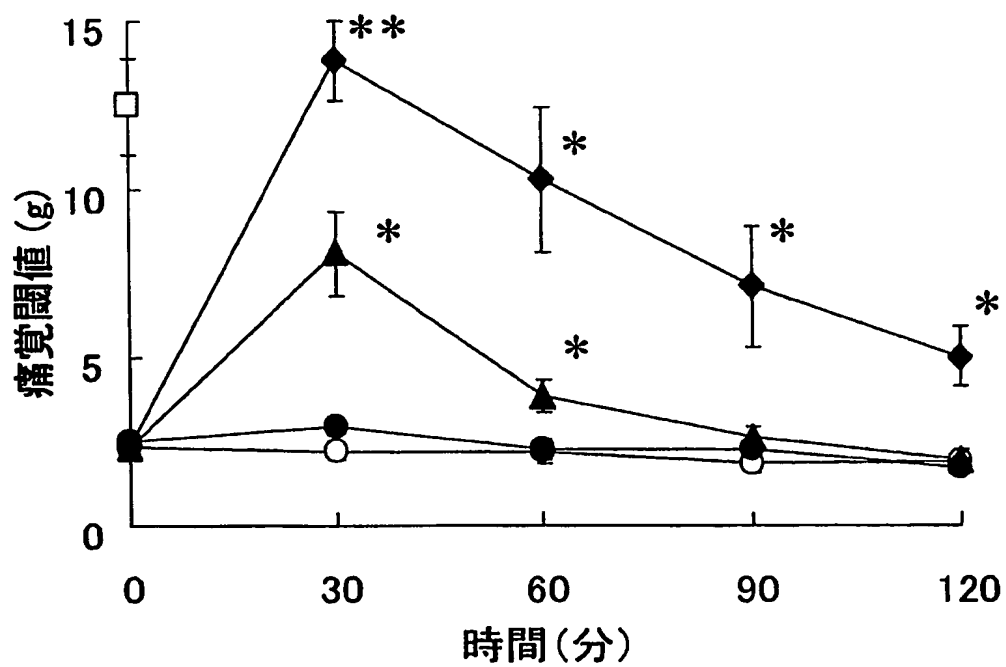
** : $P < 0.01$ [コントロール群対比のスチール・テスト (Steel-test)]

【書類名】 図面

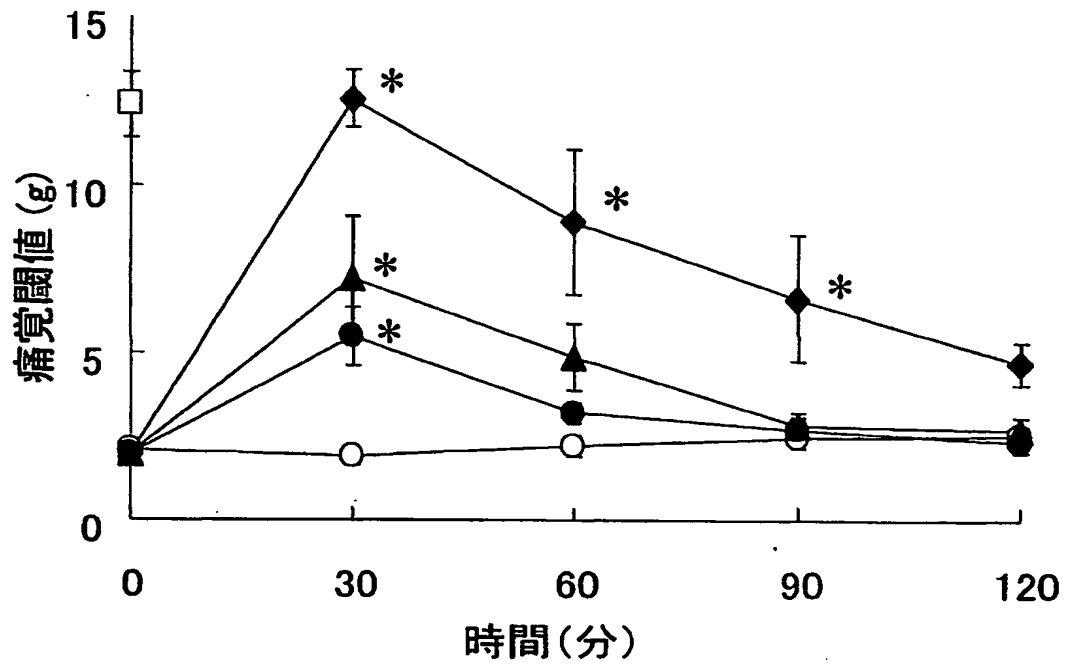
【図 1】



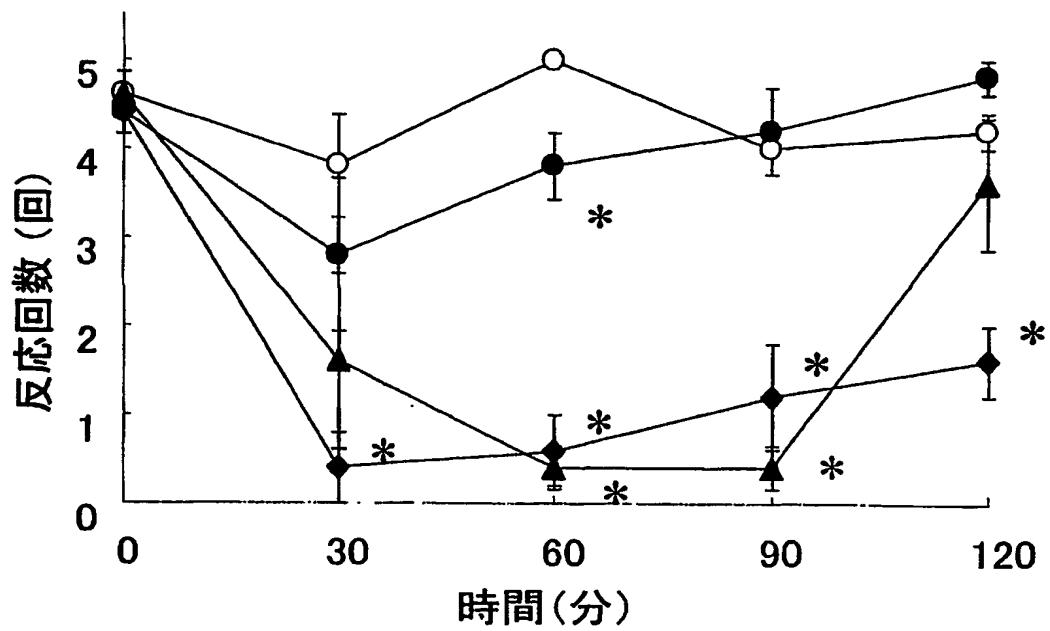
【図 2】



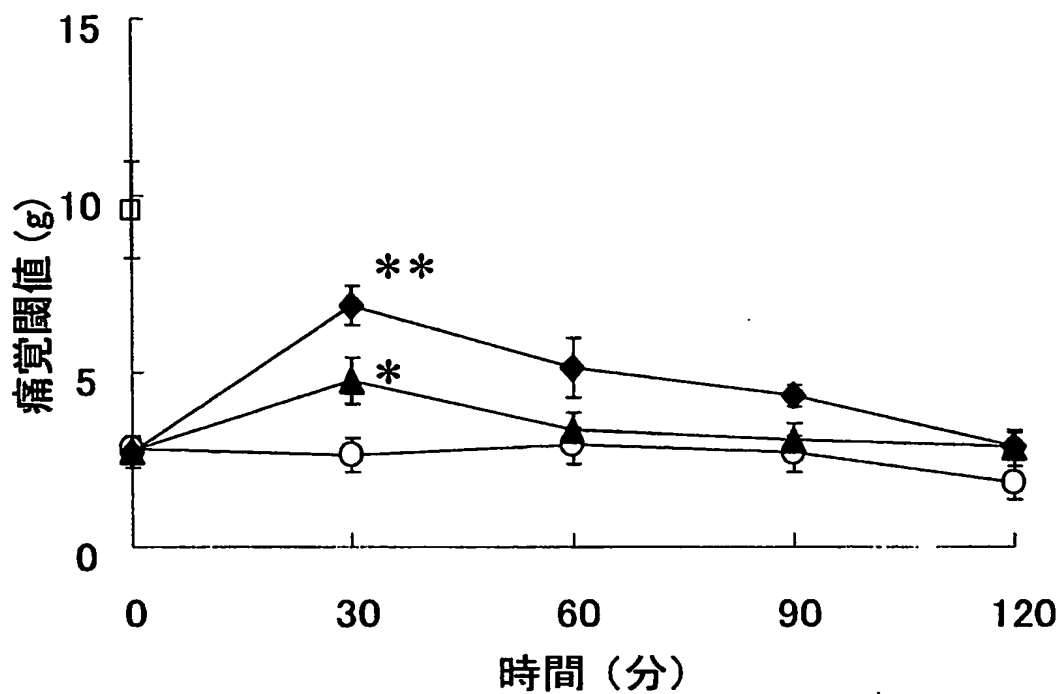
【図3】



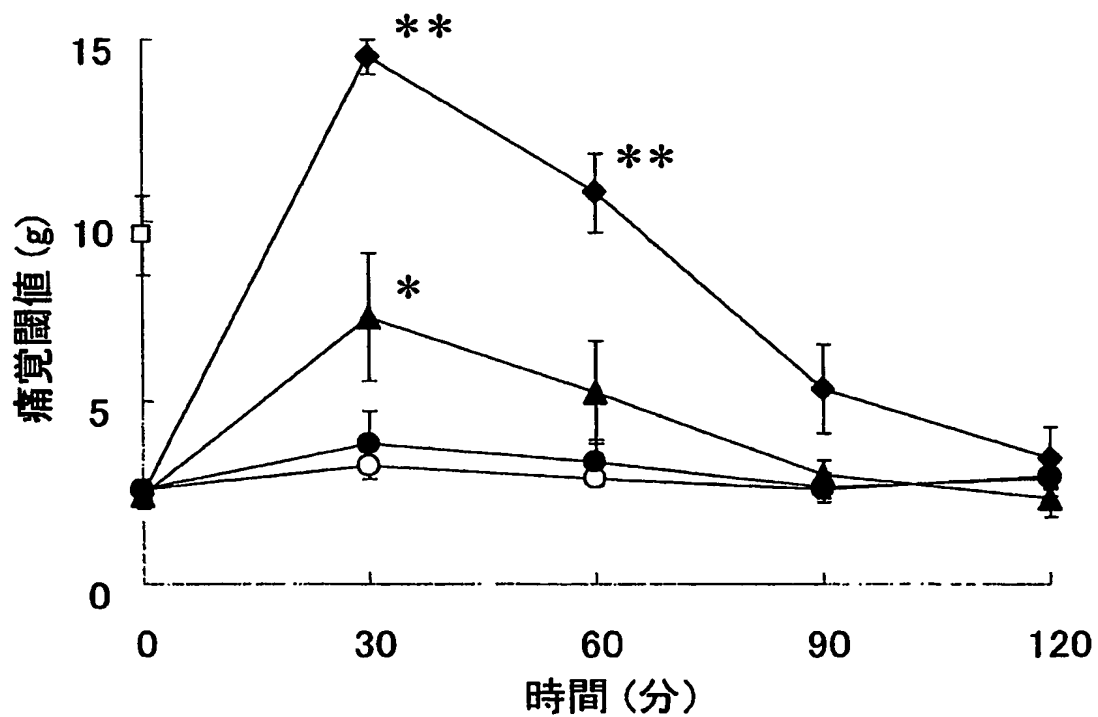
【図4】



【図 5】



【図 6】



【書類名】 要約書

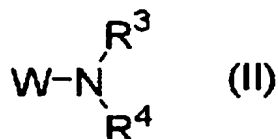
【要約】

【課題】 神経因性疼痛の予防及び／または治療剤を提供すること。

【解決手段】 ヒスタミンH3受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する神経因性疼痛の予防及び／または治療剤を提供する。

ヒスタミンH3受容体拮抗作用を有する化合物が式 (II)

【化 1 2】



(式中、Wはイミダゾール環の4位または5位に結合したときにヒスタミンH3受容体拮抗活性及び／または作用活性を与える基であり、R³及びR⁴は同一または異なって、置換もしくは非置換の低級アルキル等を表す) で表される化合物である前記の神経因性疼痛の予防及び／または治療剤を提供する。

【選択図】 なし

特願 2003-099785

出願人履歴情報

識別番号

[000001029]

1. 変更年月日

1990年 8月 6日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区大手町1丁目6番1号

氏 名

協和醗酵工業株式会社